

Beziehung von Plasma-Insulinspiegeln
zur Makroangiopathie bei Diabetes Mellitus

Gabriel Buntin

Disbui. München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0080

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Akademischen
Lehrkrankenhauses München-Schwabing
Vorstand: Prof.Dr.H.Mehnert

Beziehung von Plasma-Insulinspiegeln zur Makroangiopathie
bei Diabetes Mellitus

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Gabriel Buntin
aus
Marburg-Lahn
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz.Dr.H.U.Janka

Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.Mehnert

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.1987

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
 2. Patienten und Methoden
 - 2.1. Patienten
 - 2.1.1. Querschnittsuntersuchung
 - 2.1.2. Longitudinale Studie
 - 2.2. Methoden
 - 2.2.1. Körperliche Untersuchung
 - 2.2.1.1. Allgemeine Untersuchung
 - 2.2.1.2. Blutdruck
 - 2.2.1.3. Körpergröße und Gewicht
 - 2.2.1.4. Oszillographie
 - 2.2.1.5. Ultraschall-Doppler-Methoden
 - 2.2.1.6. EKG
 - 2.2.2. Laboratoriumsuntersuchungen
 - 2.2.2.1. Hämoglobin und HbA₁
 - 2.2.2.2. Blutglucose
 - 2.2.2.3. Serumlipide
 - 2.2.2.4. Serum-Harnsäure
 - 2.2.2.5. Serum-Creatinin
 - 2.2.2.6. Plasma-C-Peptid und -Insulin
 - 2.2.2.7. Faktor VIII assoziiertes Antigen (F VIII ass. AG)
 - 2.2.2.8. Beta-2-Mikroglobulin im Serum
 - 2.2.3. Untersuchungsgeräte
 - 2.2.3.1. Blutdruckmanschetten
 - 2.2.3.2. Pulsoszillograph
 - 2.2.3.3. Elektrokardiograph
 - 2.2.3.4. Ultraschall-Doppler-Sonographie
 - 2.3. Statistische Berechnungen
 - 2.3.1. Multiples logistisches Modell
 - 2.3.2. Diskriminanzanalyse
3. Ergebnisse
 - 3.1. Querschnittsuntersuchung
 - 3.1.1. C-Peptid-Spiegel
 - 3.1.2. Tägliche Insulindosis und Plasmaspiegel von freiem Insulin
 - 3.1.3. Univarianzanalyse von 8 ausgewählten Risikofaktoren bei altersangepaßten Diabetikern
 - 3.2. Longitudinale Studien
4. Diskussion
5. Zusammenfassung

1. Einleitung

"Seit über drei Jahrzehnten spricht man von der Übersterblichkeit des Diabetikers" (Hejden) (20). Die Exzeßmortalität beträgt das Zwei- bis Dreifache der altersgleichen Durchschnittsbevölkerung und ist ganz überwiegend durch das vorzeitige Auftreten von arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Krankheiten verursacht (8,18,47). Insbesondere Typ II-Diabetiker sind betroffen, die bei weitem den größten Anteil der Diabetiker-Population ausmachen (9). Trotz einer Vielzahl von experimentellen, klinischen und epidemiologischen Forschungsanstrengungen, konnten die Faktoren, die den Diabetiker zur vorzeitigen Arteriosklerose prädestinieren, nicht exakt identifiziert werden (13,24,43). Da große Kollektive von Diabetikern für Prävalenz- und Inzidenzstudien nur sehr schwer zu gewinnen waren, mußten die Analysen oftmals an inadäquaten Stichprobenzahlen gemacht werden. Es sei daraufhingewiesen, daß die häufig zitierten Daten der Framingham-Studie auf wenig mehr als zweihundert Diabetikern basieren (26). Alle bisher publizierten Studien haben jedoch ergeben, daß die Exzeßmortalität der Diabetiker durch die traditionellen Risikofaktoren wie Hypertonie, Rauchen und Fettstoffwechselstörungen allein nicht erklärt werden konnte (13,26,40). In den letzten Jahren fanden sich zunehmend Hinweise darauf, daß eine Hyperinsulinämie einen wichtigen eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Krankheiten darstellen könnte (38), zumal die Plasmaspiegel von Insulin bei einem Großteil der Typ II-Diabetiker abnorm hoch gefunden wurden (21,24,28,41).

Ziel der Doktorarbeit war es, am Patientenkollektiv der Schwabinger Studie (23) die Beziehung von Plasma-Insulin und C-Peptid-Spiegel zu Herz-Kreislauf-Krankheiten zu untersuchen und den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren gegenüber zu stellen. Da eine hochsignifikante Beziehung der Dosis des injizierten täglichen Insulins und den Plasmaspiegeln bestand, wurde auch die tägliche Insulindosis bei den insulinbehandelten Diabetikern in die Multivarianzanalysen miteinbezogen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Die Analysen beziehen sich auf zwei Erhebungen:

1. Querschnittsuntersuchung
2. Longitudinale Studie

2.1.1. Querschnittsuntersuchung

Bei der Follow-up-Untersuchung der Schwabinger Studie wurden 323 nicht-ausgewählte ambulante Typ II-Diabetiker und 178 Kontrollpersonen (hauptsächlich Ehegatten oder Lebensgefährten) erfaßt. Typ II-Diabetiker wurde definiert durch ein Lebensalter über 45 und ein Diabetesbeginn nach dem 40. Lebensjahr. Weitere Charakteristika der Personen finden sich in Tab. 1.

Tab. 1

Klinische Merkmale von Typ II-Diabetikern und Kontrollpersonen

alle Typ II-Diabetiker nicht-insulinbehand. insulinbehand. nichtdiabet.			
(n = 323)	Typ II-Diabetiker (n = 154)	Typ II-Diabetiker (n = 169)	Kontrollpers. (n = 178)
Alter	67 ± 1	67 ± 1	63 ± 1
Frauen (%)	62	73	51
Diabetesdauer (Jahre)	12 ± 1	10 ± 1	13 ± 1
Raucher (%)	43	53	32
Gewicht	124 ± 1	123 ± 2	125 ± 2
(prozent. Idealgewicht)			
syst. Blutdruck (mmHg)	158 ± 2	155 ± 2	161 ± 2
diast. Blutdruck	84 ± 1	85 ± 1	83 ± 1
Serum-Cholesterin (mg/dl)	261 ± 4	261 ± 6	261 ± 6
Triglyceride (mg/dl)	222 ± 9	222 ± 11	223 ± 13
HDL-Cholesterin (mg/dl)	47 ± 1	45 ± 1	49 ± 2
HbA _{1c} (%)	12,2 ± 0,2	11,2 ± 0,2	13,5 ± 0,2

Alle Werte angegeben in $\bar{x} \pm \text{SEM}$ 

2.1.2. Longitudinale Studie

Von den ambulanten Diabetikern, die in die longitudinale Schwabinger Studie aufgenommen wurden, konnten 389 Personen (230 Frauen, 159 Männer) mit ursprünglich ungestörter peripherer Durchblutung 5 Jahre nach der Erstuntersuchung nachuntersucht werden. Bei allen Patienten wurden bei Ausgang und beim "Follow-up" der Studie dieselben nicht-invasiven Untersuchungsmethoden (Palpation, Auskultation, Ultraschall-Doppler-Verfahren, elektronische Oszillographie in Ruhe und nach Belastung) angewendet. Als Raucher wurden nur Zigarettenraucher bezeichnet, die entweder früher geraucht hatten (länger als 1 Jahr) oder die derzeit noch rauchten.

(Als Typ II-Diabetiker galten alle Diabetiker, deren Krankheit nach dem 40. Lebensjahr auftrat und die anfänglich mit Diät und oralen Antidiabetika eingestellt waren). Der Vergleich der EKG-Veränderungen des Schwabinger Kollektivs mit den Daten des Diabetiker-Registers von Erfurt und Prenzlau (58,59) ergab eine fast auf die Zahl genaue Übereinstimmung der Minnesota-Code-Spezifitäten. Dieser Befund stellt ein gewichtiges Argument für die Annahme dar, daß es sich bei den Schwabinger Patienten um relativ unausgewählte Patienten handelte.

2.2 Methoden

2.2.1. Körperliche Untersuchung

2.2.1.1. Allgemeine Untersuchung

Die körperliche Untersuchung wurde in horizontaler Lage des Patienten vorgenommen. Besondere Sorgfalt wurde auf das Tasten der Arterienpulse und die Auskultation über den "Arterienzonen" verwendet. Bei der Auskultation mußte eine Kompression der Arterien mit dem Stethoskop verhindert werden. Bei der neurologischen Untersuchung wurde auf Symmetrie der groben Kraft und der Sensibilität geachtet.

2.2.1.2. Blutdruck

Der Blutdruck wurde nach einer Ruhezeit bei entspanntem Liegen von fünf Minuten nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung dreimal gemessen. Ein Abstand von 2 Minuten wurde zwischen den einzelnen Messungen eingehalten. Der niedrigste Blutdruckwert wurde den Auswertungen zugrundegelegt. Bei allen Messungen wurden 13 cm breite Manschetten der Firma Erka mit geeichten Tonometern verwendet. Essen und Rauchen war eine halbe Stunde vor der Untersuchung nicht gestattet. Jegliche einschnürende Kleidung am Oberarm mußte entfernt werden.

Bei der Blutdruckmessung galt folgendes zu beachten:

- Schnelles Aufblasen der Manschette über den palpatorischen Druck der A.radialis.
- Umgehendes Ablassen des Druckes aus der Manschette mit einer Geschwindigkeit von 2 mmHg/sec..
- Als systolischer Druck wurde das erste Auftreten der Pulssignale angenommen.
- Als diastolischer Druck wurde der Punkt registriert, wenn die Qualität der klopfenden Pulssignale sich deutlich änderte und voll gedämpft wurde (Phase 4 der Blutdruckmessung). Veränderungen der Lautstärke der Signale blieben unberücksichtigt.
- Alle Messungen wurden auf 2-mmHg-Genauigkeit registriert.

2.2.1.3. Körpergröße und Gewicht

Die Körpergröße wurde ohne Schuhe, das Gewicht ohne Jacke und Schuhe registriert. Sollten Körpergröße und Gewicht aus irgendeinem Grund nicht meßbar gewesen sein (z.B. bds. Amputation), wurden sie bestmöglich geschätzt und vermerkt.

2.2.1.4. Oszillographie

Das elektronische Oszillogramm gilt als empfindliches Untersuchungsverfahren zum Nachweis von Blutströmungshindernissen bei oblitierenden Arteriopathien der Extremitäten. Pulsatorische Volumenschwankungen der von der Manschette umschlossenen Gefäßabschnitte werden als Luftoszillationen

aufgenommen, in elektrische Signale umgewandelt und auf einen Registrierstreifen aufgezeichnet. Bei dem hier durchgeführten Vorhaben kamen drei oszillographische Untersuchungsverfahren zur Anwendung:

1. Streng symmetrische synchrone Messungen rechts- und links-seitig bei kontinuierlich fallendem Manschetten-
druck (zum Erhalt der sogenannten Spindeloszillogramme).
2. Streng symmetrisch synchrone Messungen bei einem konstanten Manschettendruck, z.B. 60 mmHg (zum Erhalt der Volumenpulse).
3. Oszillographie vor und nach Belastungstest. Dabei wurden die Spindeloszillogramme 30 sec., 1 min. und 2 min. nach einer Arbeit (30 Zehenstände in 30 sec.) registriert. Bei einer Beurteilung des Oszillogramms wurden folgende Faktoren berücksichtigt:

1. Form des Einzelpulses

- a) Anstiegssteilheit
- b) Dikrotie
- c) Plateaubildung
- d) Zeitwerte

2. Form des Gesamtoszillogramms

- a) Spindelform
- b) Seitendifferenz (z.B. Indexverschiebungen)

3. Bewertung des oszillographischen Index

Eine zusammenfassende Darstellung für die Auswertung von Oszillogrammen findet sich bei A. Kappert:

"Lehrbuch und Atlas der Angiologie", Verlag Hans Huber, Bern, 1976.

Als pathologisch wurde das Ergebnis der Belastungsoszillographie gewertet, wenn im Anschluß an die Belastung der oszillometrische Index nach einer Minute im Vergleich zur Ruhe noch deutlich vermindert war und nach zwei Minuten den Ausgangswert nicht überschritten hatte. Aus Gründen der einfachen Durchführung, streng synchronen Messungen und besserer Reproduzierbarkeit, wurde für die Belastungsuntersuchung die Oszillographie der Ultraschall-Doppler-Methodik vorgezogen.

2.2.1.5. Ultraschall-Doppler-Methoden:

a) Indirekte, transcutane Blutdruckmessung an den peripheren Arterien.

Wegen der einfachen Handhabung hat die Ultraschall-Doppler-Methode weite Verbreitung in der Angiologie gefunden. In epidemiologischen Untersuchungen wurde sie jedoch bisher kaum eingesetzt. Da man mit ihr absolute Drucke erhält, ist diese nicht-invasive Technik für eine prospektive Untersuchung den bisherigen Screening-Methoden deutlich überlegen. Der Grad der Spezifität ist sehr hoch. Vergleiche der Ergebnisse der mit der Ultraschall-Doppler-Methode gewonnenen Messungen und der intra-

arteriellen Druckmessung ergaben sehr hohe Korrelationen (15). Die Druckmessungen an allen vier Extremitäten erfolgten an absolut horizontal liegenden Patienten nach mindestens 15 Minuten Ruhezeit. Lediglich ein kleines Kissen zur Unterstützung des Kopfes war gestattet. Die Druckmanschetten wurden streng symmetrisch an beiden Oberarmen (wie zur Blutdruckmessung nach Riva-Rocci) sowie an beiden distalen Unterschenkeln, 1 cm oberhalb der Knöchel, angepaßt. Die Meßpunkte waren über der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior, sowie über der A. brachialis. Die Messungen hatten relativ zügig hintereinander zu erfolgen. Wegen der Bedeutung der Qualität dieser Daten wurden die Drucke von einem zweiten Untersucher geprüft und erst dann registriert. Ein Index der Doppler-Werte von Knöchel- und Armarterien von 0,90 und weniger, galt als hinweisend auf eine PAVK.

- b) Ultraschall-Doppler-Diagnostik der hirnversorgenden Arterien. Im Rahmen des Vorhabens wurden dabei folgende Methoden angewendet:
1. Beschallung der Endäste der A. ophthalmica (A. supratrochlearis und A. supraorbitalis).
Dabei werden Flußrichtung, Strömungsverhalten nach Kompression der Gesichtsarterien und maximale Amplitude registriert.
 2. Direkte Beschallung der A. carotis communis und ihrer Äste. Bei kontinuierlich langsamer Sondenverschiebung über den Gefäßen lassen sich die Stenosen mit über 50% Lumeneingang in der Regel erkennen. Die genaue

Beschreibung der Doppler-Stenosesignale wurden von v. Reutern u. Mitarb. (in Ultraschall-Doppler-Diagnostik in der Angiologie von A. Kriessmann und A. Bollinger, Thieme 1978) gegeben.

Die Beurteilung der Doppler-Signale der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien erfordert ein hohes Maß an Erfahrung. Diese Befunde mußten also von einem geübten Untersucher durchgeführt werden.

2.2.1.6. EKG

Für das Ruhe-EKG wurden 12 Ableitungen benötigt und zwar Einthoven (I, II, III), Goldberger (avR, avL, avF) und Brustwände (Wilson) (V_1 - V_6). Für die Auswertung nach dem Minnesota-Code wurden Kurven von guter Qualität benötigt, wobei wenigstens 6 QRS-Komplexe pro Ableitung aufgezeichnet werden mußten. Das EKG sollte nicht früher als zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit geschrieben werden. Sorgfältige Präparation für die Hautkontakte war wichtig. Eine 1 mV Eichzacke war erforderlich. Die Auswertung und Codierung der Elektrokardiogramme wurde von einem kardiologisch versierten Arzt vorgenommen. Der Auswertung wurden die Whitehall-Kriterien (12) des Minnesota-Codes (3) als koronar-typische Veränderungen zugrunde gelegt, wobei Minnesota-Code I_{1-3} Q/QS-Wellen, IV_{1-4} ST-Senkungen, V_{1-3} T-Inversionen oder -Abflachungen, VII_1 den kompletten Linksschenkelblock sowie VII_2 den kompletten Rechtsschenkelblock bezeichnen.

2.2.2. Laboratoriumsuntersuchungen

Zur Erfassung von kardiovaskulären Risikofaktoren sind auch eine Reihe von Laboratoriumsuntersuchungen erforderlich. Insbesondere die Serumlipide und -lipoproteine sind dabei von Interesse. Daneben ist die Bestimmung des Blutzuckers und des glycosylierten Hämoglobins HbA_1 als Parameter einer länger bestehenden Hyperglykämie, d.h. also ein Kriterium der Stoffwechselkontrolle, von großer Wichtigkeit. Weiterhin sollten durch die Bestimmung von Serumkreatinin, Serum- β_2 -Mikroglobulin und der Harnsäure Aussagen über die Nierenfunktion erhalten werden. Darüberhinaus sollten Plasma-Insulin und C-Peptid-Spiegel (Nüchternblut) zur Erfassung des endogenen Hyperinsulinismus durchgeführt werden. Da Hyperkoagulabilität eine mögliche Rolle bei der Atherogenese spielt, sollten - nach Kapazität des Labors - hämobiologische Tests durchgeführt werden (Faktor VIII ass. Antigen). Im einzelnen wurden folgende Laboratoriumsuntersuchungen bestimmt:

Vollblut: Hämoglobin

HbA_1

Blutglucose

Serum: Gesamt-Cholesterin

Triglyceride

HDL-Cholesterin

Kreatinin

Harnsäure

β_2 -Mikroglobulin

F VIII ass. Antigen

Fibronectin

Plasma: Insulin
 C-Peptid

Für alle enzymatischen Tests wurden bei jeder neu begonnenen Untersuchungsreihe als Qualitätskontrolle ein handelsübliches Kontrollserum (Precinorm^R) mitbestimmt.

2.2.2.1. Hämoglobin und HbA_I

Die Bestimmung des Blut-Hämoglobingehaltes erfolgte nach der Ferrocyamidmethode (Transformationslösung). Der Nachweis des prozentualen HbA_I-Gehaltes vom Gesamthämoglobin wurde nach der Methode von Flückiger und Winterhalter (11) durchgeführt, einem kolorimetrischen Test, der wegen der Einfachheit der Ausführung und der guten Korrelation mit der Säulentrennung gewählt wurde.

2.2.2.2. Blutglucose

Blutglucose wurde aus venösem Vollblut nach Enteiweißung mit der Hexokinase-Methode bestimmt (Gluko-quant^R, Boehringer) (44).

2.2.2.3. Serumlipide

Die Serumlipide wurden enzymatisch in Halbmikro-Technik bestimmt:

Gesamt-Cholesterin: nach der CHOD-PAP-Methode (Boehringer-Test-Kombination) (42,51).

Triglyceride: (Boehringer-Test-Kombination, vollenzymatisch) (56).

HDL-Cholesterin: Nach Fällung der Lipoproteine durch Phosphor-Wolframsäure und Magnesiumchlorid. Diese Methode hat sich gegenüber der früher verwendeten Heparin-Mangan-Fällung als überlegen herausgestellt, da gerade bei Diabetikern (hohe Triglyceride) eine bessere Trennung der Lipoproteine erreicht wird (30). HDL-Cholesterin wurden nach Fällung aus dem Überstand mit der CHOD-PAP-Methode ermittelt (siehe oben). Das HDL-Cholesterin mußte am Tag der Abnahme bestimmt werden.

2.2.2.4. Serum-Harnsäure

Es kam die Boehringer-Test-Kombination Urica-quant^R zur Anwendung nach der Uricase-Katalase-Farbreaktion (25).

2.2.2.5. Serumcreatinin

Creatinin wurde nach der Jaffé-Methode mit Enteiweißung ermittelt (Boehringer-Test-Kombination Creatinin) (25).

2.2.2.6. Plasma-C-Peptid und -Insulin

C-Peptid und Insulin wurden radioimmunologisch, C-Peptid nach Heding (19), freies Insulin nach PGE-Fällung (14) ermittelt.

2.2.2.7. Faktor VIII assoziiertes Antigen (F VIII ass. Ag)

F VIII ass. Ag. wurde durch quantitative Immunelektrophorese nach der LAURELL-Technik bestimmt (60). Die Antikörper wurden von den Behring-Werken erhalten. Die Werte wurden prozentual zu einem Referenzserum aus einem Serumpool von jungen Normalpersonen angegeben.

2.2.2.8. Beta₂-Mikroglobulin im Serum

Beta₂-Mikroglobulin wurde mit einem neuentwickelten Enzym-immuno-Test (Phadecym^R β_2 -Micro, Pharmacia Diagnostics) ermittelt. Dabei reflektieren die Konzentrationen des β_2 -Mikroglobulins im Serum die Höhe des Glomerulumfiltrats der Niere wesentlich besser als das Serumcreatinin (55).

2.2.3. Untersuchungsgeräte

2.2.3.1. Blutdruckmanschetten

Wegen ihrer einfachen Handhabung wurden Blutdruckmanschetten mit geeichten Tonometern der Firma Erka verwendet. Da die Manschetten am liegenden Patienten, und zwar an allen vier

Extremitäten gleichzeitig angelegt werden müssen, haben sich Quecksilbermanometer wegen ihrer Unhandlichkeit für diese Untersuchungen nicht bewährt.

2.2.3.2. Pulsoszillograph

Zur Anwendung kam ein Infraton-Pulsoszillograph der Firma Boucke und zwar das Modell OS22/2, mit dem hier schon seit Jahren zufriedenstellend gearbeitet wird. Das Gerät hat 3 Ausgänge, 2 Kanäle zur Aufzeichnung der Oszillogramme, 1 Kanal zum Aufzeichnen der Druckmarkierungen, das für die Beurteilung des oszillometrischen Index eine Erleichterung darstellt. Die erhaltenen Oszillogramme wurden über das EKG-Gerät registriert, mit dem es über einen Gehäuseaufbau verbunden ist.

2.2.3.3. Elektrokardiograph

Für die erforderlichen Kurven eignete sich der Elektrokardiograph 3-Kanal Cardioscript CS 3100 der Firma Schwarzer hervorragend, da er einmal nach einem schnellen automatischen Ablaufschema ein qualitativ gutes EKG herstellen kann, zum anderen alle Möglichkeiten der Registrierung von Pulsoszillogrammen und der Ultraschall-Doppler-Signale hat. Es lassen sich mit diesem Gerät - im Gegensatz zu anderen Elektrokardiographen - ein Papiervorschub von 0,5 mm/sec. erzielen, der für die Darstellung der Spindeloszillogramme erforderlich ist.

2.2.3.4. Ultraschall-Doppler-Sonographen

- a) Für die Druckmessungen an den peripheren Gefäßen eignen sich in der Regel alle handelsüblichen Geräte. Hier kam ein Gerät der Firma Parks mit einer Frequenz von 9 MHz und einem Kopfhöreranschluß zur Anwendung, das ein sehr gutes Auffinden der Arterien und eine gute Wiedergabe der Strömungssignale vermittelt. Der Delalande-Doppler ist mit der Frequenz von 4 MHz hierfür weniger geeignet.
- b) Die Frequenz von 4 MHz ist jedoch wegen der großen Eindringtiefe der Schallwellen für die Beurteilung der A. carotis und ihrer Äste besonders günstig. Geräte mit einer höheren Ultraschall-Frequenz sind wegen der geringeren Eindringtiefe klar unterlegen. Aus diesem Grunde wurde für das Vorhaben der Doppler-Flowmeter der Firma Delalande DUD 400 mit eingebautem Lautsprecher gewählt. Über einen Registrieranschluß ist dieses Gerät ebenso mit dem Elektrokardiographen verbunden und kann somit die akustisch aufgefundenen Signale aufzeichnen.

2.3. Statistische Berechnungen

Sämtliche statistischen Berechnungen wurden in Kooperation mit Herrn Dr. M.A. Schreiber und Herrn Dr. P. Dirschedl vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomechanik (ISB) (Vorstand: Prof. Dr. K. Überla) am Klinikum Großhadern und mit Herrn Dr. Jörn vom Leibniz Rechenzentrum der Universität München durchgeführt. Neben der Basisstatistik mit Berechnungen der Häufigkeiten,

Mittelwerten, t-Tests, Chiquadrat-Analysen, linearen Korrelationen wurden Univarianz- und Multivarianzanalysen erstellt.

2.3.1. Multiples logistisches Modell

Da keine modelltheoretische Formulierung aus sachlogischer Sicht vorlag, bot sich bei der Fragestellung, d.h. dichotome Zielgröße (z.B. schweres Herz-Kreislauf-Ereignis (HKE) innerhalb von fünf Jahren: ja/nein) und sowohl kontinuierlichen (Alter, Blutdruck etc.) als auch diskreten potentiellen Einflußvariablen (Geschlecht, Raucherstatus etc.) das bewährte multiple logistische Modell als Methode der Wahl an (7, 52). Dieses Modell gestattet, den gemeinsamen, d.h. gleichzeitigen und daher adjustierten Einfluß von mehreren Variablen x_i, x_j (inklusive von Wechselwirkungen der Art x_i, x_j) auf ein dichotomes Zielereignis zu schätzen.

Für die folgenden Berechnungen sind einige Formulierungen wichtig:

Das Modell schätzt bei dieser Anwendung die Wahrscheinlichkeit $pr (HKE/x)$, d.h. die individuelle Wahrscheinlichkeit (unter Beobachtung der Merkmale $x_i, ..$) innerhalb von fünf Jahren ein schweres HK-Ereignis zu entwickeln durch

$$P_x = pr (HKE/x) = 1/(1 + \exp (\alpha + \beta_i x_i)^{-1}).$$

Der Ausdruck $R_x = \exp (\alpha + \beta_i x_i)$ heißt auch "Risiko" des Falles mit den Merkmalen x_i .

Die eigentlichen Modellparameter α und β_i , d.h. speziell die Gewichte der Merkmale x_i sind dabei durch einen aufwendigen numerischen Prozeß zu berechnen. Als Schätzer sind die Koeffizienten β_i natürliche auch mit einer Standardabweichung, genannt $s(\beta_i)$ behaftete. Nach Theorie sind die β_i normalverteilt; über die standardisierten Koeffizienten $t := \beta_i / s(\beta_i)$ erhält man also einen Test auf Signifikanz der β_i : ein signifikantes β_i bedeutet dann einen auffälligen Einfluß der entsprechenden Variable x_i auf das Zielereignis.

Alle folgenden Berechnungen wurden mit dem Programm BMDP-LR (Dixon et al.) (15) ausgeführt.

In unserem Fall gestattet das Modell folgende Aussagen:

- a) Über p_x kann man Raten schätzen, d.h. $p_x = 0,078$ heißt, man erwartet 78 Fälle von schweren Herz-Kreislauf-Ereignissen (in obigem Sinn) auf 1000 beobachtete Fälle, in fünf Jahren.
- b) Sehr viel interessanter als die Raten-Berechnung unter a) ist jedoch die Schätzung des relativen Risikos RR. Ein Proband mit $x_i = 60$ (Jahre alt) habe etwa das oben definierte "Risiko" $R_{60} = \exp(\alpha + \beta_1 x_1) = \exp(\alpha + 60 \beta_1)$. Ein anderer Proband ist erst 40 Jahre alt. Sein Risiko ist also $R_{40} = \exp(\alpha + 40 \beta_1)$; das relative Risiko (das Zielereignis HKE zu entwickeln) wäre daher

$$RR_{60/40} = \frac{R_{60}}{R_{40}} = \frac{\exp(\alpha + 60 \beta_1)}{\exp(\alpha + 40 \beta_1)} = \exp(\beta_1 (60-40)) = \exp(20 \beta_1)$$

Das bedeutet: Falls beide Probanden in allen Merkmalen außer ihrem Alter übereinstimmen, so berechnet sich ihr relatives Risiko für ein HKE einfach über die durch β_1 gewichtete Altersdifferenz (potenziert durch exp).

- c) Finden wir also eine "gute" Anpassung des logistischen Modells, so haben wir sofort via $RR_{x/x'}$, einen Vergleich von relativen Risiken von Probanden mit den Merkmalen x gegenüber Probanden mit anderen Merkmalen, etwa x' .

2.3.2. Diskriminanzanalysen

Dabei kam das Statistical Package for Social Sciences (SPSS-MANOVA) zur Anwendung (5). Nur Patienten mit komplettem Satz an Variablen konnten in die Analyse aufgenommen werden. Um den dominierenden Einfluß von Lebensalter auf die anderen Variablen zu eliminieren, wurde Alter als Covariable behandelt, d.h. sein Einfluß auf die Ergebnisse wurde durch eine lineare Regression abgezogen. Als Signifikanztest wurde Hotelling's Trace Criterion gewählt, dessen Robustheit für die vorliegenden Verteilungen nachgewiesen wurde (10). Der standardisierte Diskriminanzkoeffizient determinierte die Variablen (Risikofaktoren), die am besten die zu vergleichenden Gruppen trennen konnten.

3. Ergebnisse

3.1. Querschnittsuntersuchung

Von den gesamten 501 untersuchten Personen (323 Typ II-Diabetiker, 178 Kontrollpersonen) zeigten 255 Hinweise auf eine Herz-Kreislauf-Krankheit. Die Häufigkeit von Makroangiopathie war 58% bei den Diabetikern und 38% bei den Kontrollen. Die entsprechenden Zahlen für die coronare Herzkrankheit, d.h. KHK - typische EKG-Veränderungen, waren 56% bei Diabetikern und 31% bei den Kontrollen.

3.1.1. C-Peptid-Spiegel

Patienten mit Makroangiopathie (MAP) (Diabetiker und Nicht-Diabetiker) wiesen signifikant höhere Nüchtern-C-Peptid-Spiegel auf als Patienten ohne nachweisbare Durchblutungsstörungen: $0,42 \pm 0,02$ pmol/ml vs $0,27 \pm 0,02$ pmol/ml ($p < 0,001$). Dieser Unterschied zeigte sich auch, wenn Typ II-Diabetiker (sowohl insulin- als auch nicht-insulin-behandelte) und nichtdiabetische Kontrollgruppen getrennt betrachtet wurden (Tab. 2).

Um annähernd altersgleiche Personen zu vergleichen, wurde die Altersklasse 50-79 gewählt, ein Lebensalter, in dem mit einer beträchtlichen Zahl von MAP gerechnet werden muß. Sowohl Diabetiker als auch Kontrollpersonen mit MAP wiesen signifikant höhere C-Peptid-Spiegel auf. Da es sich bei den Diabetikern etwa zur Hälfte um insulinbehandelte und zur anderen Hälfte um oralbehandelte Patienten handelte, wurden

Tab. 2
Nüchtern-C-Peptid-Konzentration (pmol/ml) bei Typ II-Diabetiker
und Kontrollpersonen

	Makroangiopathie		Signifikanz p-Wert
	vorhanden	nicht vorhanden	
alle Typ II-Diabetiker (n = 323)	0,44 ± 0,02	0,36 ± 0,03	< 0,05
nicht-insulinbehandelte Typ II-Diabetiker (n = 154)	0,60 ± 0,04	0,45 ± 0,03	< 0,01
insulinbehandelte Typ II-Diabetiker (n = 169)	0,31 ± 0,02	0,23 ± 0,03	< 0,05
nichtdiabetische Kontrollen (n = 178)	0,43 ± 0,03	0,28 ± 0,03	< 0,01

in einer weiteren Analyse nur Patienten unter Diät und oralen Antidiabetika mit einem Diabetesmanifestationsalter nach dem 40. Lebensjahr betrachtet. Es handelte sich also in dieser Gruppe um eindeutige Typ II-Diabetiker.

Hinsichtlich der Plasma-C-Peptid-Verteilung auf das Untersuchungskollektiv wurden Quintilen gebildet. Wie die Abbildung (Abb. 1) zeigt, fanden sich in den oberen Quintilen sowohl bei den Typ II-Diabetikern als auch bei den Kontrollpersonen die größte Anzahl von MAP-Fällen.

Die Werte für die oberen zwei C-Peptid-Quintilen betragen 0,34-0,52 und 0,53-1,60 pmol/ml für die Nichtdiabetiker und 0,54-0,79 und 0,80-1,70 pmol/ml für die Diabetiker.

Zweifellos besteht für die C-Peptid-Konzentrationen eine positive Korrelation zum Übergewicht. Um diesen Einfluß auf die Ergebnisse zu eliminieren, wurde ein relativer C-Peptid-Wert gebildet durch die Formel

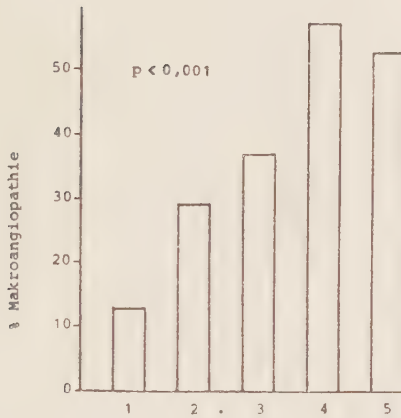
$$\frac{\ln \text{ C-Peptid}}{\% \text{ Idealgewicht}}$$

Doch selbst durch diese Maßnahme fand sich keine Änderung in den Befunden (Abb. 2). Weiterhin zeigte die altersangepaßte Univarianzanalyse von Risikofaktoren für Makroangiopathie ein signifikantes Verhältnis von Nüchtern-C-Peptid-Konzentration und Makroangiopathie. Stärker zeigte sich dies jedoch bei Nicht-Diabetikern als bei Diabetikern (Tab. 3).

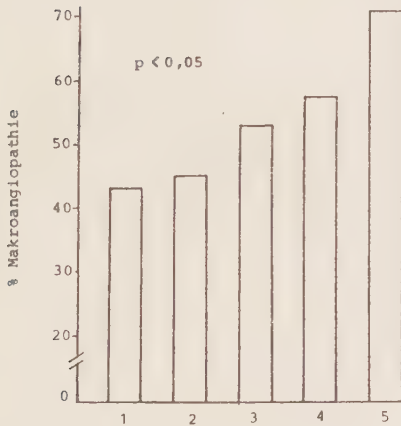
In einer weiteren Analyse wurden insulinpflichtige Diabetiker der Altersklasse 50-79 Jahre gesondert betrachtet.

Abb. 1

Prozentuale Häufigkeit von Makroangiopathie und koronarer Herzkrankheit in den Quintilen der C-Peptid-Verteilung.



Nichtdiabetiker (n = 178)
der Altersgruppe
50-79 Jahre

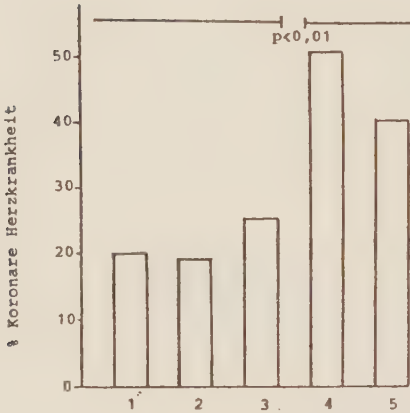


Nicht-insulinbehandelte
Typ II-Diabetiker
(n = 154) der Alters-
gruppe 50-79 Jahre

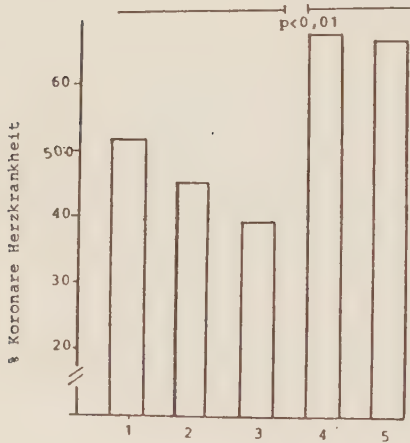
Abb. 2

Prozentuale Häufigkeit von koronarer Herzkrankheit
in den Quintilen der relativen C-Peptid-Verteilung

$\left(\frac{\ln \text{C-Peptid}}{\% \text{ Idealgewicht}} \right)$



Nichtdiabetiker (n = 164)
der Altersgruppe
50-79 Jahre



Nicht-insulinbehandelte
Typ II-Diabetiker
(n = 149)
der Altersgruppe
50-79 Jahre

Tab. 3
Univarianzanalyse der Variablen bei Personen (altersangepaßt)
mit und ohne Makroangiopathie (Alter = Covariante)

	alle Diabetiker (n = 323)	p-Wert (n = 178)	Nichtdiabetiker
syst. RR	0,001		0,016
diast. RR	0,004		n.s.
Triglyceride	0,001		n.s.
Cholesterin	0,040		n.s.
HDL-Cholesterin	0,001		0,001
Diabetesdauer	0,001		-
HbA ₁	0,045		n.s.
C-Peptide	0,027		0,001
B ₂ -Mikroglobulin	0,009		n.s.
F VIII ass. Antigen	0,028		n.s.
% Idealkörpergewicht	n.s.		n.s.
Kreatinin	n.s.		n.s.

Wiederum wiesen Diabetiker mit MAP höhere C-Peptid-Spiegel auf, die Unterschiede erreichten jedoch knapp nicht das Signifikanzniveau (Tab. 4). Es fanden sich positive Korrelationen zwischen den Plasmaspiegeln von C-Peptid und freiem Insulin ($p < 0,001$), wie auch zwischen C-Peptid und täglicher Insulindosis der Diabetiker ($p < 0,01$) (Tab. 6). Schließlich konnte eine signifikante Verbindung innerhalb der gesamten Typ II-Diabetikergruppe von Nüchtern-C-Peptid-Konzentration mit Körpergewicht, Serum-Tripglyceride, HDL-Cholesterin und Hämoglobin A₁ gefunden werden (Tab. 5). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Nüchtern-C-Peptid und dem Nüchtern-Blutzuckerspiegel.

3.1.2. Tägliche Insulindosis und Plasmaspiegel von freiem Insulin

Die Insulindosis (Einheiten Insulin/24 Std.) betrug bei den Diabetikern mit MAP $52,8 \pm 2,3$ und war signifikant höher als bei den Patienten ohne nachweisbare MAP ($42,6 \pm 2,0$; $p < 0,01$). Auch die Plasmaspiegel von freiem Insulin waren hochsignifikant unterschiedlich (Tab. 4), während sich Nüchternblutglucose und Gewicht nicht signifikant trennten. Die hochsignifikante Korrelation von freiem Insulin und täglicher Insulindosis (die höchste der durchgeführten Interkorrelationen) zeigt die engen Zusammenhänge (Tab. 6).

Tab. 4

Relatives Körpergewicht, Nüchternblutzucker, Insulindosis, Nüchtern-Plasma-C-Peptid und freies Insulin bei insulinbehandelten Typ II-Diabetikern mit und ohne Makroangiographie ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Makroangiopathie & Idealkörpergewicht		Blutzucker	Insulindosis	C-Peptid	freies Insulin
		(mg/dl)	(U/24 h)	(pmol/ml)	(mU/l)
vorhanden (n = 102)	126	206	53**	0,31*	10*
	± 2	± 8	± 2	$\pm 0,02$	± 2
nicht vorhanden (n = 67)	122	202	43	0,23	4
	± 3	± 8	± 2	$\pm 0,03$	± 1

*p < 0,05; **p < 0,01

3.1.3. Univarianzanalyse von 8 ausgewählten Risikofaktoren bei altersangepaßten Diabetikern

Um Hinweise auf die Bedeutung der endogenen Insulinproduktion als Risikofaktor für die MAP zu erhalten, wurde eine Univarianzanalyse durchgeführt (Tab. 7). Dabei zeigten sich signifikante Verhältnisse für die C-Peptid-Spiegel etwa in der Größenordnung von Diabetesdauer und Serumcholesterin, sie erreichten jedoch nicht die dominierende Rolle von systolischem Blutdruck und Triglyceridspiegel.

Tab. 5
Korrelation von Nüchtern-C-Peptid mit

% Idealkörpergewicht	r = 0,21	p < 0,001
Blutzuckerspiegel	n.s.	
Plasma-Triglyceride	r = 0,34	p < 0,001
Plasma-HDL-Cholesterin	r = 0,24	p < 0,001
HbA _{1c}	r = 0,27	p < 0,001

Tab. 6
Interkorrelationen von prozentualen Idealgewicht, Insulindosis, Blutglucose und Plasmaspiegel (nüchtern) von C-Peptid und freiem Insulin (n = 165)

Korrelationspaare	r	Signifikanz
freies Insulin - Insulindosis	0,48	p < 0,001
freies Insulin - C-Peptid	0,27	p < 0,001
% Idealgewicht - Insulindosis	0,24	p < 0,01
% Idealgewicht - C-Peptid	0,23	p < 0,01
% Idealgewicht - freies Insulin	0,19	p < 0,01
Insulindosis - C-Peptid	0,19	p < 0,01
Insulindosis - Blutglucose	0,19	n.s.
C-Peptid - Blutglucose	0,01	n.s.
% Idealgewicht - Blutglucose	- 0,009	n.s.
freies Insulin - Blutglucose	- 0,006	n.s.

Tab. 7
Univarianzanalyse von 8 ausgewählten Variablen bei
altersangepassten Diabetikern
Makroangiographie: n = 180; keine MAP: n = 224

Variable	F-Test	p-Wert
% Idealgewicht	3,24	0,07
C-Peptid	3,87	0,05
F VIII ass. Antigen	5,60	0,02
Diabetesdauer	3,70	0,05
systolischer RR	29,65	0,001
Cholesterin	4,49	0,04
HDL-Cholesterin	15,61	0,01
Triglyceride	22,16	0,006

Tab. 8
Inzidenz von pathologischen Doppler-Druckwerten
(AVK) (Doppler-Index $\pm$ 0,9).

	AVK +	AVK -
Frauen	57	173
Männer	30	230
	87	159
		389

3.2. Longitudinale Studien

Von den 389 untersuchten und ursprünglich "gefäßgesunden" Diabetikern wurde eine AVK bei 87 Patienten (24,8%) registriert. Frauen waren etwa gleich häufig betroffen wie Männer (siehe Tab. 8). Wurden die Patienten in "Typ I"- und "Typ II"-Diabetiker eingeteilt (siehe oben), so trat eine frühe Form der AVK bei 10/134 Typ I-Diabetikern und 77/255 Typ II-Diabetikern im Zeitraum von 5 Jahren auf (Tab. 9). 204 Diabetiker wurden mit Insulin behandelt. Diese Untergruppe wurde gesondert analysiert (Tab. 10). In der univarianten Analyse erwies sich neben Lebensalter, systolischem Blutdruck, Serum-Triglyceride, die Höhe der täglichen Insulindosis als signifikante Variable in Beziehung zur AVK. Bei den insulinbehandelten Typ II-Diabetikern betrug die mittlere tägliche Insulindosis 50 Einheiten für die AVK-Patienten gegenüber 44 Einheiten für Patienten ohne nachweisbare Durchblutungsstörungen (Tab. 11). Die multiple logistische Analyse ergab bei den insulinbehandelten Diabetikern neben dem Lebensalter die tägliche Insulin-Dosis und die Triglyceride (logarithmiert) als signifikante Prädiktoren für das Auftreten der AVK (Tab. 12). Der systolische Blutdruck erreichte in dieser Analyse knapp nicht das Signifikanzniveau. Die Variable "Insulindosis" korrelierte von allen geprüften Variablen am besten mit den Serum-Triglyceriden ($r = 0,40$; $p < 0,001$), dem systolischen Blutdruck ($r = 0,33$; $p < 0,001$) und der Blutglucose ($r = 0,31$; $p < 0,001$) (Tab. 13).

Tab. 9

Variablen der Erstuntersuchung bei Patienten mit und ohne AVK ($n = 389$; $\bar{x} \pm S.D.$, Zahlen in Klammern bei Variablen mit fehlenden Werten)

Variable	AVK		Signifikanz
	ja ($n = 87$)	nein ($n = 308$)	
Alter (Jahre)	$64,3 \pm 12,5$	$51,9 \pm 16,5$	$p < 0,001$
Männer	30	129	
Frauen	57	173	n.s.
Diabetesdauer (Jahre)	$10,3 \pm 7,4$	$8,2 \pm 7,0$	$p < 0,01$
"Typ I-Diabetes"	10	124	
"Typ II-Diabetes"	77	178	$p < 0,001$
Diabetestherapie:			
Insulin	41	163	
orale Antidiab.	38	95	n.s.
Diät allein	8	44	
systol. RR (mmHg)	$166,9 \pm 27,8$	$146,0 \pm 24,8$	$p < 0,001$
diast. RR (mm Hg)	$89,4 \pm 11,8$	$86,0 \pm 10,1$	$p < 0,01$
Raucher	30/87	120/302	n.s.
Cholesterin (mg/dl)			
($n = 324$)	$207,5 \pm 54,2$	$193,2 \pm 49,7$	$p < 0,05$
Triglyceride (mg/dl)			
($n = 324$)	$228,2 \pm 148,6$	$166,3 \pm 120,7$	$p < 0,001$
Idealgewicht (%)			
($n = 385$)	$125,5 \pm 21,0$	$119,9 \pm 18,6$	$p < 0,05$
Glucose (mg/dl)			
($n = 376$)	$211,7 \pm 47,9$	$192,4 \pm 56,3$	$p < 0,01$
Insulineinheiten			
(E/d) ($n = 204$)	$55,2 \pm 21,0$	$41,5 \pm 17,0$	$p < 0,001$

Tab. 10

Variable der Erstuntersuchung bei insulinbehandelten Diabetikern mit und ohne AVK ($\bar{x} \pm S.D.$).

AVK

Variable	ja (n = 54)	nein (n = 150)	Signifikanz
Alter (Jahre)	62,5 $\pm$ 14,8	48,3 $\pm$ 17,3	p < 0,001
Männer	14/54	53/150	n.s.
Diabetesdauer (Jahre)	12,5 $\pm$ 8,0	9,4 $\pm$ 7,4	n < 0,01
"Typ I-Diabetes"	10	80	
"Typ II-Diabetes"	44	70	p 0,001
systol. RR (mmHg)	163,3 $\pm$ 28,1	142,7 $\pm$ 24,5	p < 0,001
diast. RR (mmHg)	87,0 $\pm$ 12,3	84,8 $\pm$ 10,1	n.s.
Raucher	17/54	56/150	n.s.
Cholesterin (mg/dl)	204,1 $\pm$ 54,7	193,2 $\pm$ 50,4	n.s.
Triglyceride (mg/dl)	239,1 $\pm$ 163,0	159,1 $\pm$ 126,8	p < 0,001
% Idealgewicht	124,4 $\pm$ 19,8	117,7 $\pm$ 18,1	p < 0,05
Glucose (mg/dl)	230,4 $\pm$ 39,6	211,1 $\pm$ 50,7	p < 0,01
Insulineinheiten (E/d)	54,9 $\pm$ 21,0	41,9 $\pm$ 18,1	p < 0,001

Tab. 11
Variable der Erstuntersuchung bei "Typ II-Diabetikern" mit und ohne AVK

Variable	AVK		Signifikanz
	ja (n = 70)	nein (n = 137)	
Alter (Jahre)	67,4 ± 7,3	63,3 ± 8,1	p < 0,001
Männer	22/70	47/137	n.s.
Diabetesdauer (Jahre)	10,1 ± 6,7	7,5 ± 4,9	p < 0,01
Insulintherapie	31/70	53/137	n.s.
systol. RR (mmHg)	172,2 ± 26,1	155,0 ± 24,2	p < 0,001
diast. RR (mmHg)	90,7 ± 12,0	86,4 ± 10,7	p < 0,01
Raucher jemals	23/70	37/137	n.s.
Cholesterin (mg/dl)	208,5 ± 50,3	196,8 ± 52,6	n.s.
Triglyceride (mg/dl)	234,9 ± 153,1	187,7 ± 139,6	p < 0,02
% Idealgewicht	127,3 ± 21,9	124,8 ± 17,9	n.s.
Glucose	213,3 ± 49,9	197,6 ± 52,9	p < 0,04
Insulineinheiten (n = 108)	57,6 ± 21,4	44,3 ± 17,7	p < 0,001

Tab. 12
Multivarianzanalysen (schrittweise logistische Regression)
der Beziehung von Variablen mit einer AVK bei insulinbe-
handelten Diabetikern (n = 202).

Variable	t-Wert ($\hat{\beta}$: S.E.)	p-Wert
Alter	3,61	0,001
Insulineinheiten	1,98	0,04
Triglyceride (In)	1,93	0,05
syst. Blutdruck		0,1
diast. Blutdruck		0,9
Geschlecht		0,9
Rauchen		0,9
% Idealgewicht		0,7
Cholesterin		0,5
Glucose		0,2
Diabetestherapie		0,7

Tab. 13
Korrelationen der täglichen Insulindosis (Insulineinheiten)
mit anderen Variablen (n = 204).

Variable	Korrelations- koeffizient r	Signifikanz
Alter	0,22	
Geschlecht	0,06	
Diabetesdauer	0,13	
systol.Blutdruck	0,33	p < 0,001
diast.Blutdruck	0,19	
Rauchen	0,02	
Cholesterin	0,10	
Triglyceride	0,40	p < 0,001
% Idealgewicht	0,24	
Glucose	0,31	p < 0,001

4.1. Diskussion

Ergebnisse einer Reihe von experimentellen und klinischen Untersuchungen weisen darauf hin, daß hohe Plasma-Insulinspiegel die Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßkomplikationen fördern (Übersichten bei 36,50). Die Forschungsgruppen von Stout und Biermann haben zeigen können, daß Insulin einen direkten Effekt auf die Gefäße ausübt und dabei die Proliferation, Lipidaufnahme und - Synthese von Gefäßwandzellen - induziert (2,50). Die eindrucksvollsten Daten über die Zusammenhänge kommen jedoch aus der epidemiologischen Forschung. Drei große Studien und zwar die Helsinki-Policeman-Study (37), die Paris-Prospektive-Study (9) und die Busselton-Study (57) haben unabhängig voneinander erhöhte Insulin-Spiegel als prädiktiven Wert im Hinblick auf eine künftige koronare Herzkrankheit bei den untersuchten Bevölkerungsgruppen herausarbeiten können. Offenbar besteht auch eine Beziehung von Hyperinsulinämie und dem späteren Auftreten eines Diabetes mellitus, da Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Rate an Diabetes und Herz-Kreislauf-Krankheiten signifikant höhere Plasma-Insulinspiegel als entsprechende Vergleichskollektive aufweisen (16,33). Bei Diabetikern ist die Rolle der Hyperinsulinämie als Risikofaktor für arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheiten ein Thema von wachsendem Interesse geworden, seitdem bekannt ist, daß Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus (pathol. Glucosetoleranz) und manifestem Typ II-Diabetes häufig erhöhte nüchterne und postprandiale Plasma-Insulinspiegel aufweisen (28,42,58). Aber auch insulinbehandelte Diabetiker haben zwischen den

Mahlzeiten und während der Nacht supraphysiologische Insulinkonzentrationen im Blut (50). Dabei sind die Werte bei Diabetikern mit arteriosklerotischen Erkrankungen offenbar besonders hoch (17,21,41,48).

In den im Rahmen der Doktorarbeit durchgeführten Analysen von ambulanten Diabetikern und Kontrollpersonen wiesen Patienten mit Makroangiopathie höhere Nüchtern-C-Peptid-Spiegel (Maß der endogenen Insulin-Produktion) und freie Plasma-Insulin-Spiegel auf, als Patienten ohne nachweisbare Durchblutungsstörungen, wobei Insulin-Dosis und Plasma-Insulinspiegel hoch signifikant korrelierten und bemerkenswerterweise C-Peptid-Spiegel sowohl bei den oral behandelten als auch bei den sekundär insulinbehandelten Typ II-Diabetiker nachweisbar waren (23). Bei einer großen Gruppe von Typ II-Diabetiker fanden Zabel-Langhennig et al. selbst 10 Jahre nach Diabetes-Manifestation keinerlei subnormale Plasma-Insulinspiegel, jedoch eine Zunahme der peripheren Resistenz (58). All diese Befunde unterstreichen die schon lange bekannten Zusammenhänge, daß nämlich die Ursache des Typ II-Diabetes in erster Linie nicht der Insulin-Mangel, sondern die periphere Insulinresistenz ist (39).

Offenbar ist das Insulin-Resistenz-Hyperinsulinämie-Syndrom ein Charakteristikum der Arteriosklerose. Die in dieser Analyse der Doktorarbeit erhobenen Befunde stützen diese Hypothese. Diabetiker, die Frühformen der klinisch faßbaren Arteriosklerose entwickelten, wurden mit höheren täglichen Insulindosen behandelt. Die positive Korrelation zu den Blutzuckerwerten zeigt darüberhinaus, daß diese Patienten trotz hoher Insulin-Dosis schlecht eingestellt waren. Zum Teil wird diese Annahme auch durch die hochsignifikante Korrelation von Insulindosis und Serumtriglyceriden bestätigt. Die Beziehung von Plasma-Insulin und Lipidstoffwechsel wurde in klinischen und epidemiologischen Studien wiederholt nachgewiesen. Sie ist aber von komplexer Natur (4,22,27,40, 46a). Bis heute ist jedoch nicht geklärt, ob für die Hypertriglyceridämie des Typ II-Diabetikers eine vermehrte insulininduzierte VLDL-Synthese in der Leber oder eine Störung im VLDL-Katabolismus verantwortlich ist (4,22,27).

Die Hyperinsulinämie signalisiert oftmals ein multiples Risikofaktorensyndrom, wie die in dieser Arbeit und in der Literatur berichteten Assoziationen belegen. Neben der Korrelation zu den Serum-Triglyceriden wurde wiederholt von Beziehungen zu Übergewicht (35) und sogar zu den Blutdruckwerten (32,45) berichtet. Die Rolle der Hyperinsulinämie als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor bleibt jedoch zu definieren.

Obleich Untersuchungen über den günstigen Effekt einer Senkung der Hyperinsulinämie auf die Progredienz der Arteriosklerose beim Diabetiker bisher nicht vorliegen, so

dürfte die Forderung nach einer ausgeglichenen Stoffwechseleinstellung bei möglichst niedrigen Insulinspiegeln berechtigt sein.

Da hohe Plasma-Insulin-Spiegel und sogar hohe Triglyceridspiegel die periphere Insulinresistenz verstärken (49), scheint ein *cirkulus vitiosus* in Gang gesetzt zu sein, der sich besonders atherogen auswirkt. Eine kausale Therapie dieser Diabetika ist deshalb die Behandlung der peripheren Insulin-Resistenz und nicht eine weitere Steigerung der Hyperinsulinämie durch hohe exogene Insulingaben, zumal eine längerfristige hochdosierte Insulinbehandlung des Typ II-Diabetikers häufig zu weiterer Gewichtszunahme (34) mit allen ungünstigen Einwirkungen auf Blutdruck und Blutfette führt (eigene Beobachtungen). Die nach den umstrittenen Ergebnissen der UGDP-Studie (54) oftmals vorbehaltlos gemachten Empfehlungen zu einer großzügigen Insulin-Therapie haben nicht den Sieg auf der ganzen Linie bedeutet. Vielmehr könnte durch Vermeidung von Übergewicht, körperlicher Betätigung und Antidiabetika mit extrapankreatischer Wirkung (eventuelle, in Kombination mit einer niedrig-dosierten Insulin-Therapie) (1) ein besseres therapeutisches Ziel erreicht werden (6,29,31).

5. Zusammenfassung

In kürzlich veröffentlichten epidemiologischen Untersuchungen bei nichtdiabetischen Bevölkerungsgruppen erwiesen sich die hohen Plasmainsulinspiegel als Risikoindikatoren für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit.

Die vorliegende Doktorarbeit berichtet über die Beziehung von Hyperinsulinämie und Herz-Kreislauf-Krankheiten bei 323 unausgewählten Typ II-Diabetikern und 178 nach Alter und Geschlecht vergleichbarer Kontrollpersonen. In beiden Gruppen waren die Plasma-C-Peptid-Spiegel als Ausdruck der endogenen Insulinsekretion bei Personen mit Makroangiopathie signifikant erhöht ($p < 0,001$) im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Makroangiopathie. Bei genauerer Betrachtung der Nichtdiabetiker und der nicht-insulinbehandelten Typ II-Diabetiker ($n = 154$) hinsichtlich der Plasma-C-Peptid-Quintilen, fanden sich wesentlich mehr Patienten mit Makroangiopathie und insbesondere mit koronarer Herzkrankheit innerhalb der oberen zwei Quintilen ($p < 0,01$). Darüberhinaus wurden die Insulin-spritzenden Typ II-Diabetiker ($n = 169$) mit Makroangiopathie mit einer höheren täglichen Dosis an Insulin behandelt ($p < 0,01$) als jene ohne Gefäßkrankheiten. Es bestanden signifikante Korrelationen zwischen dem Nüchtern-C-Peptid mit Serum-Triglyceriden und invers dem HbA_1 mit dem HDL-Cholesterin. Diese Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß eine Hyperinsulinämie charakteristisch auch bei Typ II-Diabetikern mit einer Makroangiopathie im Zusammenspiel mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegt.

Weitere Argumente für diese Zusammenhänge wurden aus der longitudinalen Studie erhalten. 389 ambulante, ursprünglich "gefäßgesunde" Diabetiker wurden auf das Auftreten von Herz-Kreislauf-Krankheiten hin untersucht. In den peripheren Arterien ließen sich Frühformen der arteriosklerotischen Verschlusskrankheit (AVK) mit Hilfe der Doppler-Ultraschall-Technik erfassen und nach 5 Jahren konnte eine AVK bei 57 Frauen (24,8%) und 30 Männern (18,9%) diagnostiziert werden. Die multiple logistische Regressionsanalyse ergab in der Gruppe der insulinbehandelten Diabetiker die Höhe der Insulindosis bei der Erstuntersuchung als signifikanten Prädiktor für eine AVK.

Der Mittelwert der täglichen Insulineinheiten betrug bei Diabetikern mit AVK $57,6 \pm 21,4$ E/d, ohne AVK $44,3 \pm 17,7$ (altersangepaßter p-Werte: 0,001). Die tägliche Insulindosis korrelierte sowohl hochsignifikant mit den Serumtriglyceriden ($r = 0,40$; $p < 0,001$) als auch mit den Blutglucosewerten ($r = 0,33$; $p < 0,001$). Die Ergebnisse weisen daraufhin, daß die Insulinresistenz/Hyperinsulinämie ein Charakteristikum auch für Frühformen der Arteriosklerose ist, und daß das Hyperinsulinämie-Hypertriglyceridämie-Syndrom einen bedeutenden kardiovaskulären Risikofaktor bei Diabetikern darstellen könnte.

Literatur

- 1 Bachmann,W., Mehnert,H.:
Kombinationstherapie Insulin/Sulfonylharnstoffe.
Karger, Basel 1984
- 2 Biermann,E.L.:
Atherosclerosis and lipoproteins in diabetes
mellitus.
Diabetes 28 (1979) 580
- 3 Blackburn,H., Keys,A., Simonson,E., Rantaharju,P.,
Punsar,S.:
The elebrocardiogram in population studies.
A classification system.
Circulation 21 (1960) 1160
- 4 Brunzell,J.D., Porte,D., Biermann,E.L.:
Abnormal lipoproteinlipase-mediated plasma
triglyceride removal in untreated diabetes
mellitus associated with hypertriglyceridemia.
Metabolism 28 (1979) 901
- 5 Cohen,E., Burns,P.:
SPSS-MANOVA-Multivariate Analysis of Variance and
Covariance.
Evansotn III., Northwestern-University, Vogelback
Computing Centre, 1977 38
- 6 Cohen,M., Crostie,C., Cusworth,L., Zimmet,P.:
Insulin not always a life sentence.
Diabetes Res. 1 (1984) 31
- 7 Cox,D.R.:
Analysis of binary data, Methuen
London 1970
- 8 Dormann,J., LaPorte,R., Kuller,L.H., Cruickshanks, K.J.,
Orchard,T.J., Wagener,D.K., Becker,D.J., Cavender,D.E.,
Drash,A.L.:
The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus
(IDDM) morbidity and mortality study. Mortality
results.
Diabetes 33 (1984) 271

- 9 Eschwege, E.:
Advances in diabetes apidemiology:
Inserm Symposium 1982, Elsevier Biomedical Press,
Amsterdam
- 10 Everitt, B.S.:
A Montecarlo investigation of the robustness of
hotelling's one- and two-sample T^2 -Tests.
J. Am. Statist. Assoc. 74 (1979) 48
- 11 Flückiger, R., Winterhalter, K.H.:
In vitro synthesis of hemoglobin A Ic.
FEBS Lett. 71 (1976) 356
- 12 Fuller, J.H., Shipley, M.J., Rose, G., Jarrett, R.J.,
Keen, H.:
Coronary-heart-disease risk and impaired glucose
tolerance: The Whitehall Study.
Lancet 1980/I 1373
- 13 Ganda, O.M.P.:
Pathogenesis of macrovascular dieease in the human
diabetic.
Diabetes 29 (1980) 931
- 14 Gerbitz, K.G., Kemmler, W.:
Method for rapid quantitation and characterization
of insulin antibodies.
Clin. Chem 24 (1978) 890
- 15 Güntzig, A., Schlumpf, M., Bollinger, A.:
Direkt und indirekt gemessener Druckgradient bei
Stenosen der Becken- und Oberschenkelarterien.
In: Kriessmann, A., Bollinger, A.:
Ultraschall-Doppler-Diagnostik in der Angiologie.
Thieme Stuttgart 1978 44
- 16 Haffner, S.M.:
Hyperinsulinemia as a possible etiology for the
high prevalence of NIDDM in Mexican Americans.
Diabetes I 25 (1986) 48A

- 18 Hammersley, M., Ng., L.L., Zhang, L., Hockaday, T.D.R.:
Development of electrocardiographic abnormalities
in diabetics in associated with lower insulin and
non-insulin-mediated glucose disposal.
Diabetologia 29 (1986) 546 A
- 19 Harris, M.I., Entmacher, P.:
Diabetes in America. Mortality in diabetes.
Washington, US Government Printing Office 1985
NIH-Publication 1985 1468
- 20 Heding, L.G.:
Radioimmunological determination of human C-peptide
in serum.
Diabetologia 11 (1975) 541
- 21 Hejden, S.:
Präventive Kardiologie: Ergebnisse aus
Interventions-Studien.
Studienreihe Boehringer, Mannheim 1981
- 22 Hillson, R.M., Hockaday, T.D.R., Mann, J.I., Newton, D.J.:
Hyperinsulinemia is associated with development of
electrocardiographic abnormalities in diabetics.
Diabetes Res. I (1984) 143
- 23 Howard, B.V., Reitman, J.S., Vasquez, B., Zech, L.:
Very-low-density lipoprotein triglyceride
metabolism in non-insulin-dependent diabetes
mellitus: Relationship to plasma insulin and free
fatty acids.
Diabetes 32 (1983) 271
- 24 Janka, H.U.:
Herz-Kreislauf-Krankheiten bei Diabetikern.
Schwabinger Studie. Urban & Schwarzenberg, 1986
München
- 25 Janka, H.U., Standl, E., Mehnert, H.:
Riskfactors of cardiovascular complications in
diabetes mellitus.
Serrano-Rios, J., P.J.Lefebvre (eds.) Diabetes
1985, Elsevier scientific Publishers, Amsterdam
(1986) 717

- 25 Kageyama, N.:
A direct colorimetric determination of uric acid
in serum and urine.
Clin. Chim. Acta 31 (1971) 421
- 26 Kannel, W.B., McGee, D.L.:
Diabetes and cardiovascular disease.
The Framingham Study. JAWA 241 (1978) 2035
- 27 Kissebah, A.H., Alfarsi, S., Evans, D.H., Adams, P.W.:
Integrated regulation of very low density
lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B
kinetics in noninsulin-dependent diabetes
mellitus.
Diabetes 31 (1982) 217
- 28 Knick, B.:
Adipositas, Arteriosklerose and Diabetes mellitus.
Klinische Indizien für nutritive Pathomechanismen
der Zivilisationskrankheiten
Med. Welt 18 (1968) 2783
- 29 Kromann, H., Borch, E., Gale, E.A.M.:
Unnecessary insulin treatment for diabetes.
Brit. Med. J. 283 (1981) 386
- 30 Lopes-Virella, M.F., Stone, P., Ellie, S., Colwell, J.A.:
Clin. Chem. 23 (1977) 882
- 31 Mahler, R.J.:
Diabetes mellitus, distinguishing between patients
receiving insulin and those requiring insulin
therapy.
West. J. Med. 120 (1974) 358
- 32 Modan, M., Halkin, H., Almong, S., Lusky, A., Eshkol, A.,
Shefi, M., Shitrit, A., Fuchs, Z.:
Hyperinsulinemia: a link between hypertension,
obesity, and glucose intolerance.
J. Clin. Invest. (1985) 809

- 33 Mohan,V., Sharp,P.S., Cloke,H.R., Burrin,J.M.,
Schumer,E., Kohner,M.:
Serum immunoreactive insulin responses to a
glucose load in Asian Indian and European Type 2
(non-insulin-dependent diabetic patients and
and control subjects.
Diabetologia 29 (1986) 235
- 34 Panzram,G., Zabel-Langhennig,R.:
Prospektive Verlaufsbeobachtungen über das
Körpergewicht bei antidiabetischer Behandlung.
In: Beringer,A., Deutsch,E.: 1. Internationales
Donausymposium über Diabetes mellitus.
Wiener Med. Akademie (1970) 463
- 35 Porte,D.jr., Bagdade,J.D.:
Human insulin secretion. An integrated approach.
Ann. Rev. Med. 21 (1970) 219
- 36 Pyörälä,K., Savolainen,E., Kankola,S., Haapakoski,J.:
High plasma insulin as coronary heart disease risk
factor.
In: Eschwege, E.: Advances in diabetes
epidemiology. Inserm Symposium 22, Elsevier
Biomedical, Amsterdam 1982 143
- 37 Pyörälä,K.:
Relationship of glucose tolerance and plasma
insulin to the insidende of coronary heart
disease: results from two studies in Finland.
Diabetes Care 2 (1979) 131
- 38 Pyörälä,K.:
Hyperinsulinemia as a risk factor for
atherosclerotic vascular disease in diabetes.
In: Serrano-Rios,M., Lefebvre,P.J. (eds.) Diabetes
1985, Elsevier Science Publ.B.V., Amsterdam 1986
731

- 39 Reaven,G.M.:
Insulin resistance in non-insulin-dependent
diabetes mellitus.
Amer. J. Med. 74 (1983) 3
- 40 Report of WHO Study Group:
Diabetes mellitus.
Technical Report Series 727, WHO, Geneva (1985) 64
- 41 Rönnemaa,T., Laakso,M., Punkka,P., Kallio,V.,
Pyörälä,K.:
Atherosclerotic manifestations and their risk
factors in insulin-treated maturity-onset diabetic
patients with various degrees of endogenous
insulin secretion.
Diabetologia 29 (1986) 587 A
- 42 Roeschlau,P.:
Cholesterinesterase:
Cholesterinoxidase-Farbreaktion.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem 12 (1984) 403
- 43 Ruderman,N.B., Haudenschild,C.:
Diabetes as an atherogenetic factor.
Progr. Cardiovasc. Dis 26 (1984) 373
- 44 Schmidt, F.H., in Pfeiffer,E.F.:
Handbuch des Diabetes mellitus
Bd.II, J.F.Lehmann, München 1971 938
- 45 Singer,P., Gödicke,W., Voigt,S., Hajden,I., Weiss,M.:
Postprandial hyperinsulinemia in patients with
mild essential hypertension.
Hypertension 7 (1985) 182
- 46 Soman,V.R., Koivisto,V.A., Deibert,D., Felig,P.,
deFronzo,R.A.:
Increased insulin sensitivity and insulin binding
to monocytes after physical training.
N. Eng. J. Med. 301 (1979) 1200

- 46a Stalder, M., Pometta, D., Suenram, A.:
Relationship between plasma insulin levels and
high density lipoprotein cholesterol levels in
healthy men.
Diabetologia 21 (1981)
- 47 Stamler, J., Wentworth, D., Newton, J., Schoenberger, J.A.,
Feigal, D.:
Diabetes and risk of coronary, cardiovascular and
all causes mortality: Findings for 356.000 men
screened by the multiple risk factor intervention
trial.
Circulation 70 (1984) 161
- 48 Standl, E., Janka H.U.:
High serum insulin concentrations in relation to
other cardiovascular risk factors in macrovascular
disease of type 2 diabetes.
Horm. Metab. Res. 15 (1985) 46
- 49 Steiner, G.:
Diabetes and atherosclerosis: an overview.
Diabetes 30 (1981) 1
- 50 Stout, R.W.:
The role of insulin in atherosclerosis in
diabetics and nondiabetics: a review.
Diabetes 30 (1981) 54
- 51 Trinder, P.:
Am. Clin. Biochem 6 (1969) 24
- 52 Truett, J., Cornfield, J., Kannel, W.B.:
A multivariate analysis of the risk of coronary
heart disease in Framingham.
J. chron. Dis. 20 (1967) 511
- 53 U.U.:
Prospective Diabetes Study: II. Reduction in HbA
1c with basal insulin supplement sulfonylurea, so
bignamide therapy in maturity-onset diabetes. A
multicenter study.
Diabetes 34 (1985) 793

- 54 University Group Diabetes Programm:
A study of the effects of hypoglycemic agents on
vascular complications in patients with
adult-onset diabetes.
Diabetes 19 (1970) 747
- 55 Viberti, G.C., Keen, H., Mackintosh, D.:
Beta 2-microglobulin-aemia: a sensitive index of
diminishing renal function in diabetos.
Br. Med. J. 282 (1981) 95
- 56 Wahlefeld, A.W.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
2nd Ed. Bergmeyer, H.U., Verlag Chemie, Weinheim
1974 1878
- 57 Welborn, T.A., Wearne, K.:
Coronary heart disease incidence and
cardiovascular mortality in Busselton with
reference to glucose and insulin concentrations.
Diabetes Care 1979 154
- 58 Zabel-Langhenning, R., Adolph, W., Schmedel, H.,
Pissarek, D., Panzram, G.:
Vergleichende Analysen elektrokardiographischer
Befunde bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden.
Zschr. inn. Med. 31 (1976) 1034
- 59 Ziegelasch, H., Mauve, L.:
Häufigkeit eines pathologischen EKG-Befundes einer
Hypertonie und einer Fettsucht bei Diabetikern in
Abhängigkeit von der Therapieart.
Z. ges. inn. Med. 36 (1981) 107
- 60 Zimmermann, T.S., Hoyer, L.W., Dickson, L., Edington, T.S.:
Determination of the von Willebrand's disease
antigen (factor VIII related antigen) in plasma by
quantitative immunoelectrophoresis.
J. Lab. Clin. Med. 86 (1975) 152

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. H.U. Janka für die freundliche und tatkräftige Unterstützung meiner Arbeit, insbesondere durch sein Entgegenkommen.

Fräulein Ulrike Schmitz danke ich für die rasche und freundliche Erledigung meiner Schreibarbeit.

LEBENS LAUF

Gabriel Buntin

4.6.1956	geboren in Marburg an der Lahn Eltern: Kurt und Gelsa Buntin
1962-1963	Volksschule in Stuttgart
1963-1964	Volksschule in Ottobrunn
1964-1976	Rudolf-Steiner-Schule in München
1976	Abitur
1977-1980	Studium der Humanmedizin Universität L'Aquila, Italien
1980-1982	Fortsetzung des Studiums an der FU Berlin
1982-1985	Beendigung des Mediz.nstudiums an der TU München
Mai 1985	3. Teil der Ärztlichen Prüfung
August 85	Approbation als Arzt
1986	6 Monate ärztliche Tätigkeit in einer allgemeinmed.Praxis
seit 1.6.86	Assistenzarzt an der Orthopädischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, München, Prof.Dr.E.Hipp

